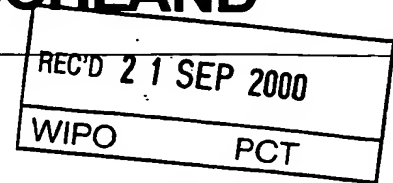


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



DE 00/2231
18/1

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 32 239.2

Anmeldetag: 9. Juli 1999

Anmelder/Inhaber: SCHOTT GLAS, Mainz/DE

Bezeichnung: Konservierungsmittel für verderbliche Präparate, insbesondere für kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen

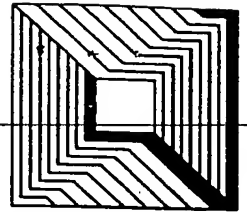
IPC: A 01 N 59/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 7. August 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Seiler

Seiler



European Patent Attorneys
European Trademark Attorneys

Büro/Office München

Dr. Thomas M. Fritzsche
Dipl.-Chem. und Biologe

Naupliastraße 110
D-81545 München
Telefon: 089/5 23 17 09
Telefax: 089/52 24 05

EM 99120/lu

Dr. Ing. Jürgen H. Fuchs
Dipl.-Ing., B. Com.
Dr. rer.nat. Klaus Mehler
Dipl.-Phys.
Dipl.-Ing. Christian Weiß

Dipl.-Ing. Kurt Müller

Dipl.-Phys. Werner Witzel

Abraham-Lincoln-Straße 7
D-65189 Wiesbaden

Postfach 46 60
D-65036 Wiesbaden
Telefon: 0611/71 42-0
Telefax: 0611/71 42-20
e-mail: fuchs-pat@t-online.de

Paseo Explanada de
España No. 3. 5-dcha
ES-03002 Alicante
Telefon: +34/96/5 20 01 34
Telefax: +34/96/5 20 02 48

*Konservierungsmittel für verderbliche Präparate,
insbesondere für kosmetische und pharmazeutische
Zubereitungen*

SCHOTT GLAS
Hattenbergstraße 10
55122 Mainz

Ust.-ID-Nr./VAT REG No.
DE 130307463

Postbank München
Konto 2403 67-806
(BLZ 700 100 80)

Volksbank Freudenstadt
Konto 12 834 009
(BLZ 642 910 10)

EM 99120
SCHOTT GLAS

TMF/lu

Patentansprüche

1. Konservierungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß es bioaktives Glas umfaßt.
2. Konservierungsmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Körnung $d_{50} \leq 10 \mu\text{m}$ aufweist.
3. Konservierungsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Körnung $d_{50} \leq 2 \mu\text{m}$ aufweist.
4. Konservierungsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es bezogen auf den Feststoffgehalt eines zu konservierenden Präparates eine Menge von 10 Gew.% enthalten ist.
5. Konservierungsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das bioaktive Glas bezogen auf das Gesamtglasgewicht 40 - 60 Gew.% SiO_2 , 10 - 30 Gew.% CaO , 10 - 35 Gew.% Na_2O , 2 - 8 Gew.% P_2O_5 , 0 - 25 Gew.% CaF_2 , 0 - 10 Gew.% B_2O_3 , 0 - 8 Gew.% K_2O , und/oder 0 - 5 Gew.% MgO umfaßt.
6. Konservierungsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es ein protisches Lösungsmittel umfaßt.

-
7. Verwendung von bioaktivem Glas zur Konservierung von verderblichen Waren.
 8. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ware ein kosmetisches und/oder pharmazeutisches Präparat ist.
 9. Verwendung nach Anspruch 7-8, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat ein Creme, eine Lotion, ein Lippenstift, eine Make-up-Zusammensetzung und/oder eine Tinktur ist.

**Konservierungsmittel für verderbliche Präparate,
insbesondere für kosmetische und pharmazeutische
Zubereitungen**

Die Erfindung betrifft Konservierungsmittel sowie ihre Verwendung zur Konservierung von verderblichen Präparaten insbesondere von kosmetischen und pharmazeutischen Zusammensetzungen.

Es ist bekannt, eine Vielzahl von verderblichen Waren, wie Lebensmittel, Arzneimittel etc. mittels chemischen, insbesondere organo-chemischen Konservierungsmitteln zu behandeln, um ihre Verwendungsdauer zu verlängern.

Dies gilt insbesondere auch für kosmetische Präparate, die mit der Haut in Kontakt kommen. Auf diese Weise werden nämlich beim Auftragen auf die Haut oder insbesondere bei Dosen durch Entnahme mit der Hand, oder auch beim Gebrauch von Lippenstiften Bakterien in die Präparate eingetragen. Durch das in kosmetischen Zubereitungen herrschende hautverträgliche Milieu können sich die so eingebrachten Bakterien rasch vermehren, so daß schon nach wenigen Tagen ihre Konzentration unverträglich hoch sein kann. Das gleiche Problem tritt auch bei kosmetischen Präparaten auf, die in Flaschen oder Tuben aufbewahrt werden. Zwar ist hier durch den geringeren Kontakt mit der Haut bei der Entnahme die Kontamination mit Bakterien geringer, jedoch läßt sich auch hier ein Kontakt der Bakterien tragenden Haut mit dem Präparat nicht vermeiden, so daß es auch bei diesen Darreichungsformen zu einer raschen Kontaminierung kommt.

Aus diesem Grunde ist es notwendig, derartige handelsübliche Präparate mit Bakteriziden bzw. bakteriostatischen Mitteln zu versehen. Derartige Mittel sind jedoch zytotoxisch und wirken darüber hinaus bei einer großen Anzahl von Menschen allergen.

Um hierzu weltweit eine sachgerechte Herstellungspraxis sicherzustellen, hat die WHO bereits 1968 die sogenannte "Good Manufacturing Practices " (GMP) erlassen. Nach dieser Richtlinie soll unter anderem Produkthygiene, sowie Qualitätskontrolle sichergestellt und Verunreinigungen vermieden werden. Inzwischen ist die GMP noch durch die, insbesondere in der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie gültige "Good Storage Practice" (GSP) ergänzt worden, welche eine produktgerechte Lagerung sicherstellen soll.

In der US-A 5,766,611 ist daher bereits versucht worden, ein lösliches Glas als Konservierungsmittel zu verwenden, das Silber, Zink und/oder Kupfer freisetzt. Jedoch wirken auch diese aus dem Glas freigesetzten Substanzen als Zellgift und sind zytotoxisch. Der ständige Kontakt mit einem derartigen Konservierungsmittel ist somit nicht unbedenklich.

Es ist bereits bekannt, sog. bioaktives Glas zur Regeneration von Knochen zu verwenden. Dabei konnte in Tierstudien gezeigt werden, daß Bioglas® annähernd gleich wirksam ist wie eine Transplantation mit eigenen Knochenteilen. Auch in der Mundpflege ist die Verwendung von Bioglas® bereits beschrieben. So sind beispielsweise Zahnpasten bekannt, welche die Remineralisierung der Zähne bewirken. In der US-A-5,834,008 ist die Verwendung von Bioglas zur Wundheilung beschrieben. So lassen sich beispielsweise nicht heilende, ulcerierende Wunden,

insbesondere bei Diabetikern, und Schlaganfallpatienten durch die Applikation derartiger Glassorten zum Abheilen bringen.

J. Allen, H. Neumann und M. Wilson beschreiben die Inhibierung bakterieller Ansiedelungen durch Bioglas® 45S5 mit einer Korngröße von 355 - 500 µm, wobei normale Glasbeads (Fensterglas) mit einer vergleichbaren Korngröße von 455 - 600 µm keinerlei antibakterielle Wirkung zeigt.

Auch die Verwendung von bioaktivem Glas zur Aknebekämpfung ist bekannt. Dabei wird ein ein bioaktives Glas enthaltendes Präparat auf die mit Akne befallenen Hautstellen aufgetragen, wodurch die Entzündungen positiv beeinflußt werden. In diesem Zusammenhang ist auch die Publikation von John E. Rectenwald, L. L. Moldawer, Sean Lee et al. in Infection and Immunity (zur Publikation eingereicht) sowie 19th Annual Meeting, Surgical Infection Society, April 29 bis May 1 1999 Seattle zu erwähnen, worin beschrieben ist, daß Bioglas die Bildung bzw. Ausschüttung des entzündungshemmenden Hormons Interleukin 6 (IL 6) bewirkt und die entzündungssteigernden Cytokine TNF- α , IL-1- α und IL-10 unterdrückt.

Die Erfindung hat nun zum Ziel ein Konservierungsmittel bereitzustellen, welches im Gegensatz zu den bislang bekannten Mitteln keine negativen Wirkungen bei der Applikation, insbesondere bei der Applikation auf der Haut zeigt.

Dieses Ziel wird nun erfindungsgemäß durch ein Konservierungsmittel erreicht, welches bioaktives Glas enthält. Bioaktives Glas ist beispielsweise unter der

Bezeichnung "Bioglas®" von US Biomaterials Corp. Alachua, Fl 32615, USA erhältlich und bezeichnet ein Glas, das eine spezielle biologische Reaktion bei Kontakt mit einem Organismus zeigt. Beim Zusammentreffen mit Körperflüssigkeit tauscht es mit dieser Ionen aus, welche zu einer physio-chemischen Bindung zwischen dem bioaktiven Glas, dem Gewebe oder dem Knochenmaterial führen. Dieser Ionenaustausch bewirkt die Ausbildung von einer Hydroxy-Carbonat-Apatitschicht, die mit der mineralischen Phase des Knochens identisch ist und die eine schnellere Regenerierung des Knochens bewirkt. Bei dem Ionenaustausch werden Natrium- und Calciumionen freigesetzt, die eine Kieselgelschicht innerhalb weniger Minuten ausbilden. Darauf wird das Hydroxy-Carbonat-Apatit gebildet bzw. Zellen produzieren Collagen, welches in diese Schicht eingebettet wird.

Bioaktives Silizium enthaltendes Glas bzw. bioaktives Glas bezieht sich auf ein Material, welches Siliziumoxid oder Siliziumhydroxyd umfaßt, wobei dieses Material die Bildung und Übertragung von SiOH-Gruppen ermöglicht. Bioaktives Silizium enthaltendes Glas kann daher beispielsweise ein bioaktives Glas aus einer Mischung von Siliziumoxid oder Siliziumhydroxid mit einem oder mehreren Elementen der Gruppe umfassend Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Bor, Titan, Aluminium sowie Stickstoff, Phosphor und Fluor enthaltenden Anionen sein. Darüber hinaus kann es beispielsweise Natriumsilikate des Wasserglastypes oder Kieselgele sowie SiOH-Gruppen enthaltende Lösungen oder auch Hydroxyapatit umfassenden Siliziumoxide oder Siliziumhydroxide sowie Kieselgel, welches Calcium und Phosphor enthält, sein. Eines der wesentlich gemeinsamen Merkmale von bioaktivem Kieselgel enthaltenden Glas zeigt sich durch die Bildung und

Übertragung von SiOH-Gruppen. Darüber hinaus sollten auch Calcium und Phosphationen enthalten sein.

Typische bioaktive Gläser enthalten SiO_2 , CaO , Na_2O , P_2O_5 sowie ggf. Additive, umfassend CaF_2 , B_2O_3 , K_2O , MgO und/oder andere Ionen freisetzende bzw. nicht-toxische Ionen und andere Additive. Diese Bestandteile sind bezogen auf das Gesamtgewicht des Glases vorzugsweise in der folgenden Menge enthalten, 40 - 60 Gew.% SiO_2 , 10 - 30 Gew.% CaO , 10 - 35 Gew.% Na_2O , 2 - 8 Gew.% P_2O_5 , 0 - 25 Gew.% CaF_2 , 0 - 10 Gew.% B_2O_3 , 0 - 8 Gew.% K_2O , 0 - 5 Gew.% MgO .

In einer bevorzugten Ausführungsform weist das lösliche bioaktive Glas keine toxisch wirkenden Metallkationen wie Ag^+ , Cu^{2+} , Cu^+ und/oder Zn^{2+} etc. auf bzw. setzt solche nicht in toxisch wirkenden Konzentrationen frei. Zur Erreichung von synergistischen Effekten kann es jedoch in Einzelfällen erwünscht sein, auch solche biozid wirkenden Gläser zuzusetzen, welche toxisch wirkende Kationen freisetzen.

Bei bioaktivem Glas selbst handelt es sich um ein Material, welches eine mehr oder weniger runde Form, wie beispielsweise Sand, aufweist. Derartige Teilchen können eine Größe bis zu ca. 0,5-1 mm aufweisen, sind jedoch vorzugsweise wesentlich kleiner. Übliche Teilchengrößen sind $\leq 400 \mu\text{m}$ und insbesondere $\leq 200 \mu\text{m}$, als besonders zweckmäßig haben sich Teilchengrößen $\leq 100 \mu\text{m}$, vorzugsweise $\leq 90 \mu\text{m}$, und im besonderen $\leq 60 \mu\text{m}$ bzw. $\leq 20 \mu\text{m}$ erwiesen. Eine bevorzugte Körnung weist einen Durchmesser d_{50} von $\leq 10 \mu\text{m}$, vorzugsweise $\leq 5 \mu\text{m}$, insbesondere $\leq 2 \mu\text{m}$ auf.

In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform wird bioaktives Glas zur Konservierung von kosmetischen Präparaten verwendet. Bevorzugt wird hierbei feinkörniges bioaktives Glas mit einer Körnung von $d_{50} \leq 5 \mu\text{m}$, insbesondere $\leq 2 \mu\text{m}$ verwendet. Bevorzugte kosmetische Präparate sind insbesondere Cremes, Make-up-Mittel, Lippenstifte sowie Lotions und Salben. Durch die in den Präparaten enthaltene Feuchtigkeit wird die mikrobiozide Wirkung von bioaktivem Glas weiter gefördert.

Das erfindungsgemäße biozide Konservierungsmittel ist vorzugsweise in einer Menge von bis zu 25 Gew.%, insbesondere bis 10 Gew.% bezogen auf den Feststoffgehalt des zu konservierenden Präparates enthalten. Bevorzugt sind jedoch Obergrenzen von 7 Gew.% bzw. 5 Gew.%, wobei 3 Gew.% besonders bevorzugt sind. Untere Grenzwerte sind 0,01 Gew.%, insbesondere 0,1 Gew.%, wobei 0,5 Gew.% bzw. 1 Gew.% als untere wirksame Menge besonders bevorzugt sind.

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß sich mit dem bioaktiven Glas derartige Präparate hervorragend konservieren lassen, ohne daß den Mitteln hautirritierende zytotoxische und ggf. allergen wirkende chemische Konservierungsmittel zugesetzt werden müssen. Darüber hinaus wird ein zusätzlicher Pflegeeffekt durch die heilungsfördernde, insbesondere auch entzündungshemmende Wirkung von bioaktivem Glas erzielt.

In besonderen Fällen kann es jedoch auch erwünscht sein, das erfindungsgemäße Konservierungsmittel zu Präparationen zuzusetzen, die mittels üblichen Konservierungsmitteln haltbargemacht sind, um synergistische Effekte zu erzielen.

Das Konservierungsmittel wird vorzugsweise in protonenhaltigen Lösungsmitteln insbesondere in wässrigen und/oder in alkoholischen Lösungsmitteln eingesetzt. Es ist jedoch auch möglich, daß Konservierungsmittel in aprotonischen Lösungsmittel zu verwenden, sofern das dortige Milieu die Freisetzung der löslichen Kationen des Glases ermöglicht. Bevorzugte aprotische Lösungsmittel sind Ketone wie Aceton, Fette, Wachse, Öle sowie entsprechende flüssige oder feste Kohlenwasserstoffe. Besonders geeignet ist das erfindungsgemäße Konservierungsmittel auch für die Konservierung von Wasser-in-Öl- sowie Öl-in-Wasser-Emulsionen.

Auch flüssige kosmetische Präparate, deren Alkoholanteil zur Konservierung nicht ausreicht, lassen sich mittels bioaktivem Glas konservieren. Hierbei ist es bevorzugt, ein Glas zu verwenden, dessen Brechungsindex demjenigen der Flüssigkeit entspricht. Auf diese Weise wird das zugesetzte Glas für den Anwender "unsichtbar". Es ist jedoch auch möglich, das Glas bewußt in einer gewünschten Weise sichtbar zu machen, um kosmetische Effekte zu erreichen, beispielsweise durch Einfärbung.

Zusammenfassung

Konservierungsmittel für verderbliche Präparate,
insbesondere für kosmetische und pharmazeutische
Zubereitungen

Es wird ein Konservierungsmittel beschrieben, welches ein
bioaktives Glas umfaßt. Das erfindungsgemäße Konser-
vierungsmittel wird vorzugsweise zur Konservierung von
kosmetischen und pharmazeutischen Präparaten,
insbesondere für Cremes, Lotionen, Lippenstifte, Make-up-
Zusammensetzungen und/oder Tinkturen verwendet.